

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT IM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
12. Februar 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/012707 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/10,  
A23L 1/30, A23K 1/16, 3/00, A61K 7/00, 31/07, 31/375

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; ., 67056 LUDWIGSHAFEN (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007705

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
16. Juli 2003 (16.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 33 738.1 24. Juli 2002 (24.07.2002) DE  
103 03 527.3 29. Januar 2003 (29.01.2003) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];  
., 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JENTZSCH, Axel  
[DE/DE]; Augartenstrasse 68, 68165 Mannheim (DE).  
HABICH, Andreas [DE/DE]; Martinskirchweg 26, 67346  
Speyer (DE); KÖPSEL, Christian [DE/DE]; Brunhild-  
strasse 5, 69469 Weinheim (DE); ERNST, Andreas  
[DE/DE]; Horschheimer Bahnhofstr. 9a, 67551 Worms  
(DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/012707 A1

(54) Title: ASCORBIC ACID SALT SUSPENSIONS AND USE THEREOF AS ANTIOXIDANTS

(54) Bezeichnung: SUSPENSIONEN VON SALZEN DER ASCORBINSÄURE UND IHRE VERWENDUNG ALS  
ANTIOXIDANTIEN

(57) Abstract: Disclosed are suspensions containing A) at least one oxidation-sensitive substance selected among the group com-  
prising carotinoids, retinoids, and unsaturated fatty acids, and B) solid particles of one or several ascorbic acid salts in a dispersing  
agent in which the ascorbic acid salts are insoluble.

(57) Zusammenfassung: Suspensionen enthaltend A) mindestens eine oxidationsempfindliche Substanz, ausgewählt aus der  
Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren und B) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der  
Ascorbinsäure in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind.

## Suspensionen von Salzen der Ascorbinsäure und ihre Verwendung als Antioxidantien

### 5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Suspensionen von Salzen der Ascorbinsäure, deren Herstellung und Verwendung als Antioxidantien in der Kosmetik, Pharmazie sowie in der Human- und  
10 Tierernährung.

Die Oxidation von Fetten und Ölen sowie von lipophilen Wirkstoffen wie z.B. Carotinoiden und Retinoiden stellt bei der Herstellung und Lagerung von kosmetischen und pharmazeutischen  
15 Zubereitungen sowie von Lebensmitteln und Tierfuttermitteln häufig ein großes Problem dar. Als Folge einer Oxidation von Fetten und Ölen tritt u.a. die Ranzigkeit von Lebens- und Tierfuttermitteln sowie von kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen auf, was in der Regel zur Unbrauchbarkeit dieser  
20 Produkte führt.

Bei Wirkstoffen wie Carotinoiden, die als Farbpigmente im Food- und Feed-Bereich eine breite Anwendung finden, kann die Oxidation zu unerwünschten Abbaureaktionen und zu einer Verminderung bzw.  
25 einem Verlust der Farbtintensität der Carotinoide führen.

Die Stoffklasse der Retinoide zählt mit zu den aktivsten Wirkstoffen, die in der Kosmetik und in der Dermatologie eingesetzt werden. Sie wirken u.a. regulierend auf das normale Zellwachstum  
30 und beeinflussen die Differenzierung von Epithelzellen. So werden Retinsäuren zur Behandlung von Akne und Retinol beispielsweise in Antifaltencremes eingesetzt.

Die Verwendung der Retinoide ist jedoch ebenfalls stark eingeschränkt, was unter anderem auf die hohe Instabilität der Verbindungen zurückzuführen ist. Aus diesem Grund müssen bei der Herstellung Retinoid-haltiger Zubereitungen strenge Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden. Beispielsweise muss die Herstellung vollständig unter Schutzgas erfolgen und das fertige Produkt  
40 Sauerstoff-undurchlässig verpackt werden.

Antioxidativ hingegen wirken der Ausschluss von Licht und Sauerstoff, der Zusatz von Schwermetall-komplexierenden Stoffen wie z.B. Citrate, Gallate oder Tartrate, sowie der Zusatz von  
45 natürlichen (Vitamin E, Vitamin C, Carnosin, Gallate) oder

synthetischen Antioxidantien (Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol).

Die Verwendung der oben genannten synthetischen Antioxidantien  
5 ist aus toxikologischer und - aufgrund ihrer mangelnden biologischen Abbaubarkeit - aus ökologischer Sicht nicht immer unbedenklich.

Es sind eine Reihe von Verfahren zur Stabilisierung von  
10 Retinoiden beschrieben worden. So offenbart EP-A-1 055 720 die Stabilisierung von sauerstoffempfindlichen Verbindungen durch Verwendung von Thioverbindungen oder Glycoproteinen unter Ausschluss von Sauerstoff.

15 Gemäß WO 93/00085 und EP-A-0 440 398 werden sowohl wasser- als auch fettlösliche Antioxidantien zusammen mit Chelat-bildenden Mitteln zur Stabilisierung von Retinoiden eingesetzt.

EP-A-0 590 029 beschreibt Suspensionen von Ascorbinsäure-Partikel  
20 im Mikrometerbereich und ihre Verwendung als Antioxidantien u.a. für Fette, Öle, Carotinoide und Lebensmittel.

WO 01/67896 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung ölig  
25 Suspensionen von festen Teilchen wasserlöslicher Vitamine durch Mahlung dieser Teilchen bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,1 bis 100 µm.

Die beschriebenen Verfahren führen jedoch nicht immer zu einer ausreichenden Stabilisierung im Sinne der Erfindung.  
30 Vielmehr zeigen sowohl wasserlösliche Antioxidantien, insbesondere Ascorbinsäure, als auch fettlösliche Antioxidantien, insbesondere Tocopherol, im Zusammenhang mit Retinoiden in bestimmten Konzentrationsbereichen eine destabilisierende Wirkung.

35 Zudem kann es unter Umständen bei der Verwendung bestimmter Antioxidantienkombinationen zusammen mit Retinoiden zu unerwünschten Nebeneffekten, z.B. gelbliche Verfärbungen der Zubereitungen kommen, die die Verwendung dieser Systeme in der Kosmetik oder  
40 im Nahrungsmittelbereich unbrauchbar werden lassen.

Es war daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Antioxidans-Zusammensetzung bereitzustellen, die die o.g. Nachteile des Standes der Technik nicht aufweist.

45

## 3

Diese Aufgabe wurde gelöst durch Suspensionen enthaltend

A) mindestens eine oxidationsempfindliche Substanz, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren und

B) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind.

Unter Carotinoide sind erfindungsgemäß folgende Verbindungen zu verstehen:  $\beta$ -Carotin, Lycopin, Lutein, Astaxanthin, Zeaxanthin, Cryptoxanthin, Citranaxanthin, Canthaxanthin, Bixin,  $\beta$ -Apo-4-carotinal,  $\beta$ -Apo-8-carotinal,  $\beta$ -Apo-8-carotinsäureester, einzeln oder als Mischung. Bevorzugt verwendete Carotinoide sind  $\beta$ -Carotin, Lycopin, Lutein, Astaxanthin, Zeaxanthin, Citranaxanthin und Canthaxanthin.

Die Carotinoide können dabei in kristalliner Form oder als Formulierung - beispielsweise als Trockenpulver, gemäß EP-A-0 065 193 eingesetzt werden.

Im Falle von Lycopin, Astaxanthin und Canthaxanthin werden bevorzugt Lycopin-, Astaxanthin- bzw. Canthaxanthin-haltige Trockenpulver, beispielsweise LycoVit<sup>®</sup>, Lucantin<sup>®</sup> Pink bzw. Lucantin<sup>®</sup> Rot (10%ige Lycopin-, Astaxanthin- bzw. Canthaxanthin-Trockenpulver, Fa. BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland) zusammen mit den Salzen der Ascorbinsäure eingesetzt.

Unter Retinoide sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Vitamin A Alkohol (Retinol) und seine Derivate wie Vitamin A Aldehyd (Retinal), Vitamin A Säure (Retinsäure) und Vitamin A Ester (z.B. Retinylacetat, Retinylpropionat und Retinylpalmitat) gemeint. Der Begriff Retinsäure umfasst dabei sowohl all-trans Retinsäure als auch 13-cis Retinsäure. Die Begriffe Retinol und Retinal umfassen bevorzugt die all-trans Verbindungen. Als bevorzugtes Retinoid verwendet man für die erfindungsgemäßen Suspensionen all-trans-Retinol, im folgenden als Retinol bezeichnet.

Ungesättigte Fettsäuren sind z.B. Undecylensäure, Palmitoleinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Arachidonsäure, Eicosa-pentaensäure, Docosahexaensäure.

Der Begriff Ascorbinsäure umfasst sowohl die L-Ascorbinsäure als auch deren diastereomere Form, die D-Ascorbinsäure (Isoascorbinsäure). Als bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen festen Teilchen verwendet man die Salze der L-Ascorbinsäure.

5

Beispiele für Salze der L-Ascorbinsäure sind Alkali- oder Erdalkalimetallsalze der L-Ascorbinsäure wie Natrium-L-ascorbat, Kalium-L-ascorbat oder Calcium-L-ascorbat, aber auch Salze der L-Ascorbinsäure mit organischen Aminverbindungen wie Cholin-

10 ascorbat oder L-Carnitinascorbat. Bevorzugt verwendet man Alkalimetallsalze der L-Ascorbinsäure, besonders bevorzugt Natrium-L-ascorbat. Der Begriff Ascorbinsäure bzw. Ascorbat steht im folgenden für die L-Form.

15 Die oben genannten Salze der Ascorbinsäure können sowohl in kristalliner Form mit einer Reinheit größer 95 %, bevorzugt größer 98 %, besonders bevorzugt größer 99 %, als auch in formulierter Form, beispielsweise als Granulat, Beadlet oder als sprühgetrocknetes Pulver eingesetzt werden. Bevorzugt sind  
20 die o.g. Salze in ihrer kristallinen Form.

Als Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind, kommen generell solche Substanzen in Frage, in denen die Löslichkeit der Ascorbat-Salze kleiner 0,01 g/g Dispersions-  
25 mittel ist. Dazu gehören beispielsweise Fette, Öle, Wachse sowie organische Lösungsmittel wie Ether, Petrolether, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform.

30 Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt verwendeten Dispersionsmittel, in denen die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind, sind die für die Anwendung in der Kosmetik sowie in der Human- oder Tierernährung geeigneten Öle gemeint.

35 Als kosmetische Ölkörper kommen beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>-Carbonsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Ester von linearen  
40 C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von Hydroxycarbonsäuren mit linearen oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, insbesondere Dioctyl Malate, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol)  
45 und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren, Ester von C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen und/oder Guerbet-

alkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare und verzweigte C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholcarbonate, Guerbetcarbonate, Ester der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Alkoholen (z.B. Finsolv<sup>®</sup> TN), lineare oder verzweigte, symmetrische oder unsymmetrische Dialkylether mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen, Siliconöle und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe in Betracht.

Geeignete Siliconverbindungen sind beispielsweise Dimethylpolysiloxane, Methylphenylpolysiloxane, cyclische Silicone sowie amino-, fettsäure-, alkohol-, polyether-, epoxy-, fluor-, glykosid- und/oder alkylmodifizierte Siliconverbindungen, die bei Raumtemperatur sowohl flüssig als auch harzförmig vorliegen können. Typische Beispiele für Fette sind Glyceride, als Wachse kommen u.a. Bienenwachs, Carnaubawachs, Candelillawachs, Montanwachs, Paraffinwachs oder Mikrowachse gegebenenfalls in Kombination mit hydrophilen Wachsen, z.B. Cetylstearylalkohol oder Partialglyceriden in Frage. Als Stabilisatoren können Metallsalze von Fettsäuren, wie z.B. Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinkstearat eingesetzt werden.

Als essbare Öle kommen in der Regel alle physiologisch unbedenklichen Öle - sowohl pflanzlichen als auch tierischen Ursprungs - in Frage, insbesondere solche Öle, die bei 20°C flüssig sind bzw. die in der Suspension bei 20°C allein oder zusammen mit anderen Ölen die flüssige Phase bilden. Bevorzugt zu nennen sind in diesem Zusammenhang Sonnenblumenöl, Palmöl, Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl oder Erdnussöl, Ester mittelkettiger Triglyceride sowie außerdem Fischöle wie beispielsweise Makrelen-, Sprotten- oder Lachsöl. Für die Tierernährung besonders bevorzugt sind Fischöle, Maiskeimöl, Sonnenblumenöl und Erdnussöl. Für den Food-/Pharma-/Kosmetikbereich zusätzlich von Vorteil sind die Ester mittelkettiger Triglyceride (z.B. Delios<sup>®</sup> SK der Fa. Grünau; n-Octansäure/n-Decansäure Triglycerid).

Die Menge der oben genannten oxidationsempfindlichen Substanzen in den erfindungsgemäßen Suspensionen liegt im Bereich von 0,1 bis 40 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt von 1 bis 15 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 3 bis 12 Gew.-%, wobei sich die Gew.-% Angaben auf die Gesamtmenge der Suspensionen beziehen.

Der Gehalt an einem oder mehreren der oben genannten Salze der Ascorbinsäure liegt im Bereich von 1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 5 bis 40 Gew.-%, besonders bevorzugt von 10 bis 35 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 15 bis 25 Gew.-%, wobei sich die Gew.-% Angaben auf die Gesamtmenge der Suspensionen beziehen.

Bevorzugte Suspensionen im Sinne der vorliegenden Erfindung enthalten

- 10 A) mindestens ein Retinoid, besonders bevorzugt Retinol und
- B) feste Teilchen eines oder mehrerer Alkali- und/oder Erdalkalimetallsalze der Ascorbinsäure, besonders bevorzugt Natriumascorbat.

15

Bevorzugt sind ebenfalls Suspensionen, enthaltend als Komponente B) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure, deren mittlere Partikelgröße  $D[4,3]$  im Bereich von 0,01 bis 1000  $\mu\text{m}$ , bevorzugt von 0,1 bis 500  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von 0,2 bis 200  $\mu\text{m}$ , ganz besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 50  $\mu\text{m}$ , insbesondere 0,5 bis 20  $\mu\text{m}$  liegt. Der Begriff  $D[4,3]$  bezeichnet den volumengewichteten mittleren Durchmesser (siehe Handbuch zu Malvern Mastersizer S, Malvern Instruments Ltd., UK).

- 25 Die erfindungsgemäßen Suspensionen können zusätzlich Vitamin E, Vitamin E-Derivate oder Mischungen davon enthalten. Die Bezeichnung Vitamin E steht in diesem Zusammenhang für natürliches oder synthetisches  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Tocopherol sowie für Tocotrienol. Vitamin E-Derivate sind z.B. Tocopheryl- $\text{C}_1$ - $\text{C}_{20}$ -Alkansäureester wie
- 30 Tocopherylacetat oder Tocopherylpalmitat. Bevorzugt verwendet man natürliches oder synthetisches  $\alpha$ -Tocopherol. Vitamin E wird in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 2 bis 40 Gew.-%, besonders bevorzugt von 5 bis 30 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von 15 bis 25 Gew.-% eingesetzt (Gew.-% Angabe bezogen auf die
- 35 Gesamtmenge der Suspensionen).

Es ist auch möglich, Vitamin E, Vitamin E-Derivate oder Mischungen davon als Dispersionsmittel für die erfindungsgemäßen Suspensionen zu verwenden.

40

In diesem Fall können die Suspensionen

- A) 0,1 bis 40 Gew.-% einer oder mehrerer oxidationsempfindlicher Substanzen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend
- 45 aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren,

B) 1 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure und

C) 10 bis 98,9 Gew.-% Vitamin E, Vitamin E-Derivate oder  
5 Mischungen davon enthalten,

wobei sich die Gew.-% Angaben auf die Gesamtmenge der Suspensionen beziehen und die Summe der Gewichtsanteile A bis C 100 % ergibt.

10

In manchen Fällen kann es von Vorteil sein, wenn die erfindungsgemäßen Suspensionen zusätzlich mindestens ein Trockenmittel, mindestens einen Verdicker und/oder mindestens ein oberflächenaktives Mittel enthalten.

15

Als Verdicker kommen beispielsweise Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, ferner höhermolekulare Polyethylenglycolmono- und -diester von Fettsäuren, Polyacrylate  
20 (z.B. Carbopole® von Goodrich oder Synthalene® von Sigma), Polyacrylamide, Polyvinylalkohol (PVA) und Polyvinylpyrrolidon (PVP) sowie VA/VP-Copolymere (Luviskol®, Fa. BASF), Polyethylene, Tenside wie beispielsweise ethoxylierte Fettsäureglyceride (u.a. Cremophor® CO, Fa. BASF), Ester von Fettsäuren mit Polyolen wie  
25 beispielsweise Pentaerythrit oder Trimethylolpropan, Fettalkoholethoxylate mit eingengter Homologenverteilung oder Alkyloligoglucoside, Elektrolyte wie Kochsalz und Ammoniumchlorid sowie Silikate wie Magnesium-Aluminiumsilikate (Veegum® Ultra, Fa. R.T. Vanderbilt Comp., Inc.), Schichtsilikate wie Bentone® EW (Fa. Ele-  
30 mentis Specialities) oder Tixogel® VP (Fa. Süd Chemie). Weitere Verdicker sind hochdisperse Kieselsäure (Aerosil®, Fa. Degussa), Polyethylenglykole (Lutrol®, Fa. BASF), Stearinsäure, Trihydroxystearin, Polyoxyethylenglyceroltriricinoleat, Triglyceride von C<sub>12</sub>/C<sub>14</sub>-Fettsäuren.

35

Die Menge an Verdicker in den erfindungsgemäßen Suspensionen liegt im Bereich von 0,1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 8 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,7 bis 3 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 0,8 bis 1,5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der

40 Suspensionen.

Als oberflächenaktives Mittel kommen beispielsweise folgende Substanzen in Frage:

45



- 1) Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe;
- 2) C12/18-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin;
- 3) Glycerinmono- und -diester und Sorbitanmono- und -diester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylenoxidanlagerungsprodukte;
- 4) Alkylmono- und -oligoglycoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- 5) Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- 6) Polyol- und insbesondere Polyglycerinester, wie z.B. Polyglycerinpolyricinoleat, Polyglycerinpoly-12-hydroxystearat oder Polyglycerindimerat. Ebenfalls geeignet sind Gemische von Verbindungen aus mehreren dieser Substanzklassen;
- 7) Anlagerungsprodukte von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- 8) Partialester auf Basis linearer, verzweigter, ungesättigter bzw. gesättigter C6/22-Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearinsäure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipentaerythrit, Zuckeralkohole (z.B. Sorbit), Alkylglucoside (z.B. Methylglucosid, Butylglucosid, Laurylglucosid) sowie Polyglucoside (z.B. Cellulose);
- 9) Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate und deren Salze;
- 10) Wollwachsalkohole;
- 11) Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- 12) Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß DE-PS 1165574 und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglycose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin sowie
- 13) Polyalkylenglycole.

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole, Glycerinmono- und -diester sowie Sorbitanmono- und -diester von Fettsäuren oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar.

5 Es handelt sich dabei um Homologengemische, deren mittlerer Alkoxylierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht. C<sub>12</sub>/C<sub>18</sub>-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an Glycerin

10 sind aus DE-PS 2024051 als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt. C<sub>8</sub>/C<sub>18</sub>-Alkylmono- und -oligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung sind aus dem Stand der Technik bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8

15 bis 18 C-Atomen. Bezüglich des Glycosidesters gilt, dass sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisierungsgrad ist dabei ein statistischer Mittel-

20 wert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als zwitterionische Tenside werden solche oberflä-

25 chenaktiven Verbindungen bezeichnet, die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Carboxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosalkyldimethyl-

30 ammoniumglycinat, N-Acylaminopropyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosacylaminopropyldimethylammoniumglycinat, und 2-Alkyl-3-carboxymethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminoethylhydroxyethylcarboxymethylglycinat.

35 Besonders bevorzugt ist das unter der CTFA-Bezeichnung Cocamidopropyl Betaine bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls geeignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden werden solche oberflächenaktiven Verbindungen ver-

40 standen, die außer einer C<sub>8</sub>/C<sub>18</sub>-Alkyl- oder -Acylgruppe im Molekül mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO<sub>3</sub>H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind. Beispiele für geeignete ampholytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Alkylaminopropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren,

45 N-Alkyliminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkyltaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen.

## 10

men in der Alkylgruppe. Besonders bevorzugte ampholytische Tenside sind das N-Kokosalkylaminopropionat, das Kokosacylaminoethylaminopropionat und das C<sub>12</sub>/C<sub>18</sub>-Acylsarcosin. Neben den ampholytischen kommen auch quartäre Emulgatoren in Betracht, wobei solche  
5 vom Typ der Esterquats, vorzugsweise methylquaternierte Difettsäuretriethanolaminester-Salze, besonders bevorzugt sind.

Die Menge an oberflächenaktiven Mitteln in den erfindungsgemäßen Suspensionen liegt im Bereich von 0,1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt  
10 0,5 bis 8 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Suspensionen.

Als Trockenmittel kommen beispielsweise Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkali- und Erdalkalisulfaten wie  
15 Natrium-, Calcium- und Magnesiumsulfat, Alkali- und Erdalkalichloriden wie Natrium-, Calcium- und Magnesiumchlorid und Kieselgel in Frage. Als ganz besonders bevorzugtes Trockenmittel ist CaCl<sub>2</sub> zu nennen.

20 Die Menge an eingesetztem Trockenmittel liegt im allgemeinen zwischen 0,1 und 20 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 1,0 und 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Suspension.

25 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der eingangs beschriebenen Suspensionen, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure in  
30 einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind, bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,01 bis 1000 µm mahlt, wobei man die oxidationsempfindliche(n) Substanz(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren vor,  
35 während oder nach der Mahlung zum Dispersionsmittel geben kann oder

b) dass man feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure ohne Verwendung einer kontinuierlichen Phase  
40 bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,01 bis 1000 µm mahlt und die gemahlene(n) Partikel anschließend in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind suspendiert, wobei man die oxidationsempfindliche(n) Substanz(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  
45 Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren vor,

während oder nach der Suspendierung der festen Ascorbat-Teilchen zum Dispersionsmittel geben kann.

Die Mahlung gemäß a) kann in an sich bekannter Weise z.B. mit  
5 einer Kugelmühle erfolgen. Dabei wird je nach verwendetem Mühlen-  
typ so lange gemahlen, bis die Teilchen die oben genannte, über  
Fraunhofer Beugung ermittelte mittlere Partikelgröße  $D[4,3]$  von  
0,01 bis 1000  $\mu\text{m}$  bevorzugt von 0,1 bis 500  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt  
von 0,2 bis 200  $\mu\text{m}$ , ganz besonders bevorzugt im Bereich von 0,5  
10 bis 50  $\mu\text{m}$ , insbesondere 0,5 bis 20  $\mu\text{m}$  aufweisen.

Nähere Einzelheiten zur Mahlung und den dafür eingesetzten  
Apparaturen finden sich u.a. in Ullmann's Encyclopedia of  
Industrial Chemistry, Sixth Edition, 1999, Electronic Release,  
15 Size Reduction, Kapitel 3.6.: Wet Grinding.

Eine bevorzugte Ausführungsform der unter a) beschriebenen  
Nassmahlung erfolgt in Gegenwart eines oder mehrerer Verdickungs-  
mittel, wobei man die oxidationsempfindliche(n) Substanz(en) nach  
20 der Mahlung zum Dispersionsmittel gibt.

Neben der Nassmahlung, lassen sich die erfindungsgemäßen  
Suspensionen auch gemäß b) durch Trockenmahlung der feste  
Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure und  
25 anschließendes Suspendieren der gemahlenen Partikel in einem  
Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlös-  
lich sind herstellen. Als Trockenmahlung versteht man in diesem  
Zusammenhang eine Mahlung ohne Verwendung einer kontinuierlichen  
Phase. Die oxidationsempfindliche(n) Substanz(en), ausgewählt  
30 aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und  
ungesättigten Fettsäuren kann man vor, während oder nach der  
Suspendierung der festen Ascorbat-Teilchen zum Dispersionsmittel  
geben.

35 Eine bevorzugte Ausführungsform der unter b) beschriebenen Her-  
stellung der Suspensionen erfolgt derart, dass die oxidations-  
empfindliche(n) Substanz(en) bereits vor der Zugabe der Ascorbat-  
Teilchen im Dispersionsmittel gelöst bzw. dispergiert vorliegen.

40 Nähere Einzelheiten zur Trockenmahlung finden sich u.a. in  
Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sixth Edition,  
1999, Electronic Release, Size Reduction, Kapitel 3.4.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von festen  
45 Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure als Anti-  
oxidantien für oxidationsempfindliche Substanzen, ausgewählt  
aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und

ungesättigten Fettsäuren in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind.

Die erfindungsgemäße Verwendung erfolgt vorteilhafterweise mit  
5 festen Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure mit einer mittleren Partikelgröße im Bereich von 0,01 bis 1000 µm, bevorzugt von 0,1 bis 500 µm, besonders bevorzugt von 0,2 bis 200 µm, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 50 µm, insbesondere 0,5 bis 20 µm.

10

Ferner ist die Verwendung bevorzugt, welche α-Tocopherol als zusätzliches, öllösliches Antioxidans mitumfasst.

Die erfindungsgemäßen Suspensionen zeichnen sich u.a. dadurch  
15 aus, dass bei deren Herstellung, Abfüllung und Lagerung auf die Verwendung von Schutzgas verzichtet werden kann bei gleichzeitiger Gewährleistung einer ausreichenden Stabilität.

Unter ausreichender Stabilität im Sinne der Erfindung wird ver-  
20 standen, dass das Retinoid in der Zubereitung nach mindestens 2 Wochen Lagerung bei 40°C zu mindestens 90 % wiedergefunden wird. Ferner kommt es bei der Lagerung der erfindungsgemäßen Zubereitungen zu keinen unerwünschten Farbveränderungen.

25 Aus der folgenden Tabelle ist ersichtlich, dass die erfindungsgemäßen Suspensionen unter Verwendung von festen Teilchen von Salzen der Ascorbinsäure, insbesondere unter Verwendung von festen Natriumascorbat-Partikeln vorteilhafte Eigenschaften aufweisen.. Während die Retinolzubereitungen unter Verwendung von  
30 festen Ascorbinsäure-Partikeln, gemäß EP-B-590 029, eine signifikante Abnahme an Retinol bereits nach zweiwöchiger Lagerung zeigen, liegt die Wiederfindungsrate von Retinol in Gegenwart von festen Natriumascorbat-Partikeln - mit und ohne Schutzgas - über 90 %.

35

40

45

Versuch	Gehalt in Gew.-%				Wiederfindungsrate in % nach x-Wochen		
	Retinol	Natrium-ascorbat	Ascorbin-säure	Toco-pherol	x=0	x=1	x=2
5	1a)	3,0	-	24,0	-	100	91,1
	2a)	3,0	24,0	-	-	100	96,3
	3a)	3,0	-	24,0	6,0	100	94,6
	4a)	3,0	24,0	-	6,0	100	97,0
10	5b)	3,0	-	24,0	-	100	75,6
	6b)	3,0	24,0	-	-	100	96,4
	7b)	3,0	-	24,0	6,0	100	81,5
	8b)	3,0	24,0	-	6,0	100	98,0
15	9c)	3,0	-	24,0	-	100	94,6
	10c)	3,0	24,0	-	-	100	97,3
	11c)	3,0	-	24,0	6,0	100	95,1
	12c)	3,0	24,0	-	6,0	100	97,9
20	13d)	3,0	-	24,0	-	100	75,0
	14d)	3,0	24,0	-	-	100	97,2
	15d)	3,0	-	24,0	6,0	100	75,5
	16d)	3,0	24,0	-	6,0	100	96,0
25	Lagertemperatur: 23°C <sup>a)</sup> , 40°C <sup>b)</sup> , unter Schutzgas in Aluflaschen						
	Lagertemperatur: 23°C <sup>c)</sup> , 40°C <sup>d)</sup> , ohne Schutzgas in Aluflaschen						

Die Suspensionen eignen sich u.a. als Zusatzstoff für Lebensmittel- und Tierfuttermittelzubereitungen bzw Mischfutter, als Mittel für die Herstellung pharmazeutischer und kosmetischer Zubereitungen sowie für die Herstellung von Nahrungsergänzungspräparaten im Human- und Tierbereich.

Bevorzugt lassen sich die Suspensionen für die Herstellung kosmetischer Zubereitungen einsetzen..

Ebenfalls bevorzugt lassen sich die Suspensionen als Futtermittelzusatz in der Tierernährung einsetzen, insbesondere zum Auftragen bzw. Aufsprühen auf Futtermittelpellets.

Die Anwendung als Futtermittelzusatzstoff erfolgt insbesondere durch direktes Aufsprühen der erfindungsgemäßen Suspensionen, gegebenenfalls nach Verdünnung mit Ölen, beispielsweise auf Tierfutterpellets als sogenannte "post-pelleting-application".

Eine bevorzugte Ausführungsform des Sprühverfahrens besteht darin, dass man die Futtermittelpellets unter vermindertem Druck mit der öligen Suspension belädt.

Beispiele hierfür finden sich u.a. in GB-A-2 232 573 sowie in EP-A-0 556 883.

Typische Einsatzgebiete im Lebensmittelbereich sind beispielsweise die Vitaminierung von Getränken, Milchprodukten wie Joghurt, Milchmodgetränken oder Milchspeiseeis sowie von Puddingpulvern, Eiprodukten, Backmischungen und Süßwaren.

Im Kosmetikbereich können die öligen Suspensionen beispielsweise für Vitamin-haltige Körperpflegemittel beispielsweise in Form einer Creme, einer Lotion, als Lippenstifte oder Make-up verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Nahrungsergänzungsmittel, Tierfuttermittel, Lebensmittel sowie pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, enthaltend die eingangs beschriebenen öligen Suspensionen wasserlöslicher Vitamine.

Unter Nahrungsergänzungspräparate sowie pharmazeutische Zubereitungen, die die erfindungsgemäße Suspension enthalten, sind u.a. Tabletten, Dragees sowie bevorzugt Hart- und Weichgelatine kapseln zu verstehen.

Kosmetische Zubereitungen, die die erfindungsgemäßen Suspensionen enthalten können, sind beispielsweise topisch anwendbare Zubereitungen, insbesondere dekorative Körperpflegemittel wie Lippenstifte, Gesichts-Make-up in Form einer Creme sowie Lotionen.

In den folgenden Beispielen wird die Herstellung der erfindungsgemäßen Suspensionen näher erläutert.

#### Beispiel 1

Eine Mischung aus 200 g Natrium-L-ascorbat, 100 g all-rac- $\alpha$ -Tocopherol und 98 g all-trans Retinol in 550 g eines mittelkettigen Triglycerids (Delios® SK der Fa. Grünau, Deutschland) wurde mit einem Blattrührer solange gerührt, bis eine homogene Suspension vorlag. Danach wurde die Mischung in eine rührbare Vorlage umgefüllt, aus der die Suspension mittels Schlauchpumpe durch eine kontinuierlich betriebene Kugelmühle (Dyno Mill KDL Spezial) gefördert wurde. Der Mahlbehälter der Kugelmühle war mit 400 g Glaskugeln (Durchmesser 800 bis 1200  $\mu$ m) gefüllt. Die aus der Mühle austretende feinteilige Suspension wurde aufgefangen und mittels eines Partikelgrößenmessgerätes (Malvern Mastersizer) vermessen. Der Mahlvorgang wurde so oft wiederholt bis 90 % der suspendierten Teilchen eine Teilchengröße kleiner 10  $\mu$ m [D(0.9)]

< 10 µm] hatten. Dies entsprach einer mittleren Partikelgröße D[4,3] von 5,2 µm.

#### Beispiel 2

5

Eine Mischung aus 400 g Natrium-L-ascorbat, 100 g all-rac- $\alpha$ -Tocopherol, 50 g all-trans Retinol und 15 g Tixogel® VP (Bentonit der Fa. Süd Chemie) in 300 g eines mittelkettigen Triglycerids (Delios® SK der Fa. Grünau, Deutschland) wurde mit einem Blatt-  
10 rührer solange gerührt, bis eine homogene Suspension vorlag. Danach wurde die Mischung in eine rührbare Vorlage umgefüllt, aus der die Suspension mittels Schlauchpumpe durch eine kontinuierlich betriebene Kugelmühle (Dyno Mill KDL Spezial) gefördert wurde. Der Mahlbehälter der Kugelmühle war mit 400 g Glaskugeln  
15 (Durchmesser 800 bis 1200 µm) gefüllt. Die aus der Mühle austretende feinteilige Suspension wurde aufgefangen und mittels eines Partikelgrößenmessgerätes (Malvern Mastersizer) vermessen. Der Mahlvorgang wurde so oft wiederholt bis 90 % der suspendierten Teilchen eine Teilchengröße kleiner 20 µm [D(0.9)  
20 < 20 µm] hatten. Dies entsprach einer mittleren Partikelgröße D[4,3] von 10,9.

Nach der Abtrennung von den Mahlkörpern wurde ein Teil der Dispersion mit der 10 fachen Menge des verwendeten Öls verdünnt  
25 und über 12 h stengelassen. Weder die unverdünnte noch die verdünnte Dispersion zeigten über diesen Zeitraum Sedimentationserscheinungen.

#### Beispiel 3

30

Eine Mischung aus 100 g Natrium-L-ascorbat, 100 g all-rac- $\alpha$ -Tocopherol, 50 g all-trans Retinol und 15 g Tixogel® VP (Bentonit der Fa. Süd Chemie) in 300 g eines mittelkettigen Triglycerids (Delios® SK der Fa. Grünau, Deutschland) wurde mit einem Blattrührer  
35 solange gerührt, bis eine homogene Suspension vorlag. Danach wurde die Mischung in eine rührbare Vorlage umgefüllt, aus der die Suspension mittels Schlauchpumpe durch eine kontinuierlich betriebene Kugelmühle (Dyno Mill KDL Spezial) gefördert wurde. Der Mahlbehälter der Kugelmühle war mit 400 g Glaskugeln (Durch-  
40 messer 800 bis 1200 µm) gefüllt. Die aus der Mühle austretende feinteilige Suspension wurde aufgefangen und mittels eines Partikelgrößenmessgerätes (Malvern Mastersizer) vermessen. Der Mahlvorgang wurde so oft wiederholt bis 90 % der suspendierten Teilchen eine Teilchengröße kleiner 20 µm [D(0.9) < 20 µm] hatten.  
45 Dies entsprach einer mittleren Partikelgröße D[4,3] von 10,9 µm.



## Beispiel 4

Eine Mischung aus 200 g Natrium-L-ascorbat, 200 g all-rac- $\alpha$ -Tocopherol und 10 g Cremophor® CO 40 (Fa. BASF) in 255 g eines mittelkettigen Triglycerids (Miglyol® der Fa. Hüls, Deutschland) wurde mit einem Blattrührer solange gerührt, bis eine homogene Suspension vorlag. Danach wurde die Mischung in eine rührbare Vorlage umgefüllt, aus der die Suspension mittels Schlauchpumpe durch eine kontinuierlich betriebene Kugelmühle (Dyno Mill KDL Spezial) gefördert wurde. Der Mahlbehälter der Kugelmühle war mit 400 g Glaskugeln (Durchmesser 800 bis 1200  $\mu\text{m}$ ) gefüllt. Die aus der Mühle austretende feinteilige Suspension wurde aufgefangen und mittels eines Partikelgrößenmessgerätes (Malvern Mastersizer) vermessen. Der Mahlvorgang wurde so oft wiederholt bis 90 % der suspendierten Teilchen eine Teilchengröße kleiner 20  $\mu\text{m}$  [D(0.9) < 20  $\mu\text{m}$ ] hatten. Dies entsprach einer mittleren Partikelgröße D[4,3] von 10,9  $\mu\text{m}$ . Anschließend wurde die Suspension mit einer Lösung von 50 g all-trans Retinol in 285 g Miglyol versetzt und erneut mit einem Blattrührer solange gerührt, bis eine homogene Suspension vorlag.

## Beispiel 5

200 g Natriumascorbat, das durch Trockenmahlung auf eine Partikelgröße von < 10  $\mu\text{m}$  zerkleinert wurde, wurde zu einer Mischung aus 200 g all-rac- $\alpha$ -Tocopherol, 50 g all-trans Retinol und 10 g Cremophor® CO 40 (Fa. BASF) in 540 g eines mittelkettigen Triglycerids (Miglyol® der Fa. Hüls, Deutschland) gegeben. Diese Mischung wurde anschließend mit einem Blattrührer solange gerührt, bis eine homogene Suspension vorlag.

35

40

45

## Patentansprüche

1. Suspensionen enthaltend  
5  
A) mindestens eine oxidationsempfindliche Substanz, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren und  
10 B) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure  
in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind.  
15
2. Suspensionen nach Anspruch 1, enthaltend  
A) 0,1 bis 40 Gew.-% einer oder mehrerer oxidations-  
empfindlicher Substanzen, ausgewählt aus der Gruppe,  
20 bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren und  
B) 1 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure,  
25 wobei sich die Gew.-% Angaben auf die Gesamtmenge der Suspensionen beziehen.
3. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, enthaltend  
30 A) mindestens ein Retinoid und  
B) feste Teilchen eines oder mehrerer Alkali- und/oder Erd-alkalimetallsalze der Ascorbinsäure.  
35
4. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend als Komponente B) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure, deren mittlere Partikelgröße im Bereich von 0,01 bis 1000 µm liegt.  
40
5. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend Retinol und mindestens ein Alkali- und/oder Erdalkalimetallsalz der Ascorbinsäure.  
45
6. Suspensionen nach Anspruch 5, enthaltend Natriumascorbat und Retinol.

7. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend zusätzlich  $\alpha$ -Tocopherol.
8. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind, ein für die Anwendung in der Kosmetik sowie in der Human- oder Tierernährung geeignetes Öl ist.
9. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, enthaltend zusätzlich mindestens ein Trockenmittel, mindestens einen Verdicker und/oder mindestens ein oberflächenaktives Mittel.
10. Verfahren zur Herstellung von Suspensionen, definiert gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man
- a) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind, bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,01 bis 1000  $\mu\text{m}$  mahlt, wobei man die oxidationsempfindliche(n) Substanz(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren vor, während oder nach der Mahlung zum Dispersionsmittel geben kann oder
- b) dass man feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure ohne Verwendung einer kontinuierlichen Phase bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,01 bis 1000  $\mu\text{m}$  mahlt und die gemahlenen Partikel anschließend in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind suspendiert, wobei man die oxidationsempfindliche(n) Substanz(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren vor, während oder nach der Suspendierung der festen Ascorbat-Teilchen zum Dispersionsmittel geben kann.
11. Verwendung von festen Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure als Antioxidantien für oxidationsempfindliche Substanzen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind.
12. Verwendung nach Anspruch 11, worin die mittlere Partikelgröße der festen Teilchen im Bereich von 0,01 bis 1000  $\mu\text{m}$  liegt.

## 19

13. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 oder 12, welche  $\alpha$ -Tocopherol als zusätzliches, öllösliches Antioxidans mitumfasst.
- 5 14. Verwendung von Suspensionen, definiert gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 als Zusatz zu Lebensmitteln und Tierfuttermitteln, Pharmazeutika und kosmetischen Zubereitungen.
- 10 15. Verwendung nach Anspruch 14 als Futtermittelzusatz in der Tierernährung.
16. Verwendung nach Anspruch 15 zum Auftragen auf Futtermittelpellets.
- 15 17. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass man die Futtermittelpellets unter vermindertem Druck mit der öligen Suspension belädt.

20

25

30

35

40

45

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 02/07705

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/10 A23L1/30 A23K1/16 A23K3/00 A61K7/00  
A61K31/07 A61K31/375

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A23L A23K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, CAB Data, FSTA, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 67896 A (PFEIFFER ANGELIKA MARIA ; SCHNEIDER JOACHIM U (DE); BASF AG (DE); B) 20 September 2001 (2001-09-20) cited in the application page 2, line 35 - line 43 page 5, line 27 - line 34 page 6, line 7 - line 35 page 7, line 32 - line 33 page 8, line 16 - page 9, line 9 page 11, line 6 - line 19 claims 1-18	1-17
Y	WO 99 18814 A (ZWIER HENDRIK JAN ; ZWIJGERS ALBERT JOHAN (NL); QUEST INT (NL); HAK) 22 April 1999 (1999-04-22) examples 5,8 claims 1-3,19,20,22	1-17
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 November 2003

Date of mailing of the international search report

13/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Dekeirel, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/005

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 17495 A (CRAIG AILSA HELEN ;SMITH CHRISTOPHER (GB); GALLEY EDWARD (GB); BOO) 15 March 2001 (2001-03-15) page 6, line 25 -page 7, line 3 examples 3,4 claims 1-3 ----	1,7,11, 13,14
A	WO 02 19980 A (GESZTESI JEAN LUC ;IND E COM DE COSMETICOS NATURA (BR); ROBERT ALE) 14 March 2002 (2002-03-14) page 10, line 24 - line 27 page 11, line 1 - line 8 examples 3-6 claims 1-3 ----	1,7,11, 13,14
A	WO 02 24165 A (SCHLYTER JIMMY HIRSCHSPRUNG ;COCKBAIN JULIAN (GB); NYCOMED PHARMA) 28 March 2002 (2002-03-28) page 9, line 25 - line 28 claim 14 ----	1,14
A	US 5 827 539 A (GELLENBECK KEVIN W) 27 October 1998 (1998-10-27) column 4, line 23 - line 32 examples I-III claims 1-7,15 ----	1,11,13, 14
A	WO 00 13659 A (CHITARRA SOUZA SIMONI ;ALCANTARA MARTINS ZUCCHETTI RO (BR); COSMET) 16 March 2000 (2000-03-16) page 3, line 22 - line 24 claims 1,16 ----	1,14
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199525 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1995-190139 XP002152767 & JP 07 107938 A (SANEIGEN FFI KK), 25 April 1995 (1995-04-25) abstract ----	1,14
A	US 2 935 449 A (ABRAHAM BAVLEY ET AL) 3 May 1960 (1960-05-03) examples I-III -----	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 0705

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0167896	A	20-09-2001	DE 10013312 A1 DE 10049137 A1 AU 5468701 A CN 1419418 T WO 0167896 A2 EP 1272059 A2 US 2003185877 A1	20-09-2001 13-06-2002 24-09-2001 21-05-2003 20-09-2001 08-01-2003 02-10-2003
WO 9918814	A	22-04-1999	AU 5416998 A WO 9918814 A1	03-05-1999 22-04-1999
WO 0117495	A	15-03-2001	AU 7001500 A WO 0117495 A1 EP 1217983 A1 JP 2003508477 T	10-04-2001 15-03-2001 03-07-2002 04-03-2003
WO 0219980	A	14-03-2002	FR 2813789 A1 WO 0219980 A1 CA 2424830 A1 EP 1318784 A1 BR 0100957 A	15-03-2002 14-03-2002 14-03-2002 18-06-2003 28-05-2002
WO 0224165	A	28-03-2002	AU 8791801 A CZ 20030808 A3 EP 1320356 A2 WO 0224165 A2 NO 20031249 A	02-04-2002 13-08-2003 25-06-2003 28-03-2002 20-05-2003
US 5827539	A	27-10-1998	BR 1100875 A3 DE 19652287 A1 JP 9202769 A US 5976575 A	08-08-2000 03-07-1997 05-08-1997 02-11-1999
WO 0013659	A	16-03-2000	BR 9803936 A WO 0013659 A2 CA 2369697 A1 EP 1112059 A2 JP 2002524405 T	04-04-2000 16-03-2000 16-03-2000 04-07-2001 06-08-2002
JP 7107938	A	25-04-1995	NONE	
US 2935449	A	03-05-1960	NONE	

## INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Patenzzeichen

PCT/EP 7705

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/10 A23L1/30 A23K1/16 A23K3/00 A61K7/00  
 A61K31/07 A61K31/375

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A23L A23K A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, CAB Data, FSTA, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 01 67896 A (PFEIFFER ANGELIKA MARIA ; SCHNEIDER JOACHIM U (DE); BASF AG (DE); B) 20. September 2001 (2001-09-20) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 35 - Zeile 43 Seite 5, Zeile 27 - Zeile 34 Seite 6, Zeile 7 - Zeile 35 Seite 7, Zeile 32 - Zeile 33 Seite 8, Zeile 16 - Seite 9, Zeile 9 Seite 11, Zeile 6 - Zeile 19 Ansprüche 1-18	1-17
Y	WO 99 18814 A (ZWIER HENDRIK JAN ; ZWIJGERS ALBERT JOHAN (NL); QUEST INT (NL); HAK) 22. April 1999 (1999-04-22) Beispiele 5,8 Ansprüche 1-3, 19, 20, 22	1-17
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. November 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

13/11/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Dekeirel, M



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01 17495 A (CRAIG AILSA HELEN ;SMITH CHRISTOPHER (GB); GALLEY EDWARD (GB); BOO) 15. März 2001 (2001-03-15) Seite 6, Zeile 25 -Seite 7, Zeile 3 Beispiele 3,4 Ansprüche 1-3	1,7,11, 13,14
A	WO 02 19980 A (GESZTESI JEAN LUC ;IND E COM DE COSMETICOS NATURA (BR); ROBERT ALE) 14. März 2002 (2002-03-14) Seite 10, Zeile 24 - Zeile 27 Seite 11, Zeile 1 - Zeile 8 Beispiele 3-6 Ansprüche 1-3	1,7,11, 13,14
A	WO 02 24165 A (SCHLYTER JIMMY HIRSCHSPRUNG ;COCKBAIN JULIAN (GB); NYCOMED PHARMA) 28. März 2002 (2002-03-28) Seite 9, Zeile 25 - Zeile 28 Anspruch 14	1,14
A	US 5 827 539 A (GELLENBECK KEVIN W) 27. Oktober 1998 (1998-10-27) Spalte 4, Zeile 23 - Zeile 32 Beispiele I-III Ansprüche 1-7,15	1,11,13, 14
A	WO 00 13659 A (CHITARRA SOUZA SIMONI ;ALCANTARA MARTINS ZUCCHETTI RO (BR); COSMET) 16. März 2000 (2000-03-16) Seite 3, Zeile 22 - Zeile 24 Ansprüche 1,16	1,14
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199525 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1995-190139 XP002152767 & JP 07 107938 A (SANEIGEN FFI KK), 25. April 1995 (1995-04-25) Zusammenfassung	1,14
A	US 2 935 449 A (ABRAHAM BAVLEY ET AL) 3. Mai 1960 (1960-05-03) Beispiele I-III	1

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu einer Patentfamilie gehören

Internationales Abkommen

PCT/EP 01/0705

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0167896 A	20-09-2001	DE 10013312 A1 DE 10049137 A1 AU 5468701 A CN 1419418 T WO 0167896 A2 EP 1272059 A2 US 2003185877 A1	20-09-2001 13-06-2002 24-09-2001 21-05-2003 20-09-2001 08-01-2003 02-10-2003
WO 9918814 A	22-04-1999	AU 5416998 A WO 9918814 A1	03-05-1999 22-04-1999
WO 0117495 A	15-03-2001	AU 7001500 A WO 0117495 A1 EP 1217983 A1 JP 2003508477 T	10-04-2001 15-03-2001 03-07-2002 04-03-2003
WO 0219980 A	14-03-2002	FR 2813789 A1 WO 0219980 A1 CA 2424830 A1 EP 1318784 A1 BR 0100957 A	15-03-2002 14-03-2002 14-03-2002 18-06-2003 28-05-2002
WO 0224165 A	28-03-2002	AU 8791801 A CZ 20030808 A3 EP 1320356 A2 WO 0224165 A2 NO 20031249 A	02-04-2002 13-08-2003 25-06-2003 28-03-2002 20-05-2003
US 5827539 A	27-10-1998	BR 1100875 A3 DE 19652287 A1 JP 9202769 A US 5976575 A	08-08-2000 03-07-1997 05-08-1997 02-11-1999
WO 0013659 A	16-03-2000	BR 9803936 A WO 0013659 A2 CA 2369697 A1 EP 1112059 A2 JP 2002524405 T	04-04-2000 16-03-2000 16-03-2000 04-07-2001 06-08-2002
JP 7107938 A	25-04-1995	KEINE	
US 2935449 A	03-05-1960	KEINE	